

日本—米国 国際共同研究「非医療分野における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連研究」 2021 年度 年次報告書	
研究課題名（和文）	新型コロナウイルス感染症治療薬合成のためのキーステップとなる反応の開発とそのメカニズム探求
研究課題名（英文）	Development of the key reaction and the mechanistic studies toward discovery of new anti-COVID 19 drugs
日本側研究代表者氏名	庭山聡美
所属・役職	室蘭工業大学大学院工学研究科・教授
研究期間	2021 年 5 月 1 日 ～ 2023 年 3 月 31 日

## 1. 日本側の研究実施体制

氏名	所属機関・部局・役職	役割
庭山聡美	室蘭工業大学大学院・しくみ解明系領域・教授	研究全体の統括
Tatiana Barsukova	室蘭工業大学大学院・しくみ解明系領域・博士研究員	一部の反応の研究
高橋侑希	室蘭工業大学大学院・しくみ解明系領域・大学院生	一部の反応の研究
宅見春輝	室蘭工業大学大学院・しくみ解明系領域・大学院生	一部の反応の研究
平賀良和	広島工業大学・生命学部食品生命科学科・教授	共同研究者として一部の反応の研究

## 2. 日本側研究チームの研究目標及び計画概要

一昨年以来新型コロナウイルス感染症は世界中で猛威を奮い続け、いまだに収束の兆しを見ないため、有効な治療薬の開発が急務である。現在まで使用が認められた治療薬はいくつか存在するが、いずれも副作用が強いため、より薬効が高く副作用の低い最良の新薬を見出すためには、多種類の類縁体を安価に大量に実用的な条件で合成し、スクリーニングする事が重要となる。新薬を安価で大量に合成するためには、環境に優しい条件で実用的に合成するための反応が是非とも望ましい。そのために、本研究では水を主な溶媒とし、一般に安価で入手可能とされている対称化合物から出発する反応の開発、並びにそのメカニズムの探求を行う。より具体的には、対称有機化合物中に存在する2つの等価な置換基のうち片方のみを、水を主とする溶媒中で、酵素の存在下あるいは非存在下で変換するという、“対称化合物の非対称化”反応のメカニズム解明と、それから派生した研究を行う。メカニズム解明の研究の一部は米国との共同研究として行う。

## 3. 日本側研究チームの実施概要

まず酵素存在下で進行する対称化合物の非対称化反応のメカニズム探求については、米国の計算化学者との共同研究として行った。アミノ酸配列が明確に知られている遺伝子組み換え酵素を題材とし、酵素の触媒活性部位を構成するアミノ酸の持つ置換基と、対称化合物の持つ置換基の位置関係や置換基同士の反応の有無などによる反応の進行しやすさなどを、分子モデリングシミュレーションソフトウェアを用いて解析しながら、なぜ対称化合物の片方の置換基のみが反応しやすいのかの知見を得た。

我々が以前見出した、酵素非存在下で進行する対称化合物の非対称化反応のメカニズム探求については、まず主な溶媒である水を考慮せず、真空条件下で量子化学計算により行った。対称化合物の2つの等価な置換基のそれぞれにおける反応の遷移状態を量子化学計算により求め、一つ目の置換基の反応のために必要な活性化エネルギーよりも2つ目の置換基の反応に必要な活性化エネルギーの方が高いことを突き止めた。さらに、2つ目の置換基の反応における中間体自身が非常に不安定であるという知見も得た。

またメカニズム探求の一助として、分子の挙動を見るために核磁気共鳴法を用い、反応中間体の凝集状態の検出を試みたが、この方法は室温のみで有効であることがわかり、氷水浴中で行う本反応の研究目的には直接は利用できなかった。しかし他の種々の化合物の挙動を調べることに成功し、成果は Feature Paper となった他、出版した journal のカバーイメージに選出された。

さらに、我々が持つ反応メカニズムの仮説を裏付けるために、水を主溶媒とし、他の種々の対称化合物における2つの等価な置換基の一つのみを変換する新しい反応もいくつか開発しつつある。

これらの成果はいくつかの学会発表並びに論文出版に繋がった。